

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN RADIOLOGIA

MODALIDAD: RESIDENTADO MÉDICO

“UTILIDAD DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN EL PRONOSTICO DE
LA RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE DEL CÁNCER
DE MAMA EN EL HOSPITAL DE ALTA COMPLEJIDAD VIRGEN DE LA
PUERTA”

AUTOR:

MC. Suxe Olórtegui, Erick Henry

ASESOR:

Mc. Sánchez Gutiérrez Ana Cecilia

2019

I. DATOS GENERALES

1. Título

“Utilidad de la Resonancia Magnética en el Pronóstico de la de la Respuesta a la Quimioterapia Neoadyuvante del Cáncer de Mama en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta en el periodo de julio 2018 a junio 2019”

2. Línea de investigación

Radiología

3. Unidad académica

Escuela de Post grado de la Universidad Privada Antenor Orrego.

4. Equipo investigador

4.1 Autor:

Erick Henry Suxe Olórtegui: Residente de tercer Año del Servicio de Diagnóstico por Imágenes del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta.

4.2 Asesor:

Dra. Sánchez Gutiérrez Ana Cecilia

5. Tipo de investigación:

5.2 De acuerdo al fin que se persigue: Aplicada.

5.3 De acuerdo al diseño de investigación: Explicativa

6. Institución y Localidad donde se desarrollará el Proyecto:

Localidad: Distrito de La Esperanza, provincia de Trujillo, departamento de La Libertad.

Institución: Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta.

7. Duración total del Proyecto:

7.1 Inicio: 1 de julio 2018.

7.2 Terminó: 30 de junio del 2019.

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

RESUMEN:

La neoplasia maligna de mama se ha convertido entre las mujeres en la neoplasia maligna más frecuente, afecta a 2.1 millones cada año y es causa de una alta mortalidad. En el año 2018, se estima que 627 mil mujeres murieron a causa del cáncer de mama. Presenta mayor incidencia en mujeres de regiones desarrolladas, sin embargo, la incidencia está aumentando en casi todas las regiones del mundo.

La resonancia magnética de mama proporciona la mejor correlación de imágenes con la patología; muchos estudios han demostrado que la resonancia magnética es superior a la evaluación clínica, la mamografía y la ecografía. La resonancia magnética de mama es útil para monitorear la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, permite identificar más tempranamente a aquellos pacientes que no responden al tratamiento y permite delinear la respuesta tumoral después de la terapia neoadyuvante, para así poder determinar el grado apropiado de escisión quirúrgica.

Entre tanto, este proyecto permitirá valorar el empleo de la resonancia magnética como predictor de la respuesta a la quimio adyuvancia del cáncer de mama.

El presente estudio es de tipo transversal, persigue como objetivo demostrar la utilidad de la resonancia magnética para valorar la respuesta del cáncer mama a la quimioterapia neoadyuvante.

1. Planteamiento del problema

En el mundo la neoplasia maligna de mama se ha convertido en la más frecuente entre las mujeres, afecta aproximadamente a 2.1 millones de mujeres cada año y es causante del mayor número de muertes entre las mujeres referentes con cáncer. En 2018, se estima que 627 mil mujeres

murieron de cáncer de mama, que representa cerca del 15% de todas las muertes entre las mujeres por cáncer. ⁽¹⁾

El cáncer de mama en el Perú ocupa el tercer lugar en incidencia, presentándose 5mil nuevos casos por año, siendo el más frecuente en Lima y Arequipa. ⁽²⁾

De acuerdo a las estadísticas del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas (IREN Norte) el cáncer de mama en La Libertad representa aproximadamente el 14% del total de neoplasias malignas, ubicándose en el segundo lugar detrás del cáncer de cérvix. ⁽³⁾

La resonancia magnética de la mama es un método de estudio de imágenes que se ha afianzado en estos últimos años como la técnica de imagen de elección para valorar la respuesta del cáncer de mama tratado con quimioterapia neoadyuvante. ⁽⁴⁾

Así lo han demostrado diversos estudios y meta análisis publicados en donde demuestran que la resonancia magnética es una herramienta muy útil en valorar la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, presenta una alta sensibilidad y especificidad y precisión con respecto a otros métodos de estudio por imágenes, aunque algunos estudios difieren estos resultados dependiendo del subtipo tumoral, variando así los resultados del valor predictivo positivo y del valor predictivo negativo.

En el hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta no se cuentan con estudios que valoren la utilidad de esta técnica por imagen en la estimación de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama, a pesar de ser una institución de referencia de pacientes oncológicos de la región norte, lo que nos permitiría incluirla en varios algoritmos de manejo actuales de cáncer mamario, siendo este antecedente fundamental para planear el tratamiento más indicado.

Problema

¿Es útil la resonancia magnética en el pronóstico de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante del cáncer de mama en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta en el periodo de julio 2018 a junio 2019?

2. Antecedentes del problema

Dave, R; et al en el 2017, en su estudio de tipo retrospectivo, observacional, cuyo objetivo fue el de valorar el uso de la resonancia magnética en la monitorización de la respuesta a la quimio adyuvancia en pacientes con cáncer de mama, para ello estudiaron a 278 pacientes entre 2014-2017 sometidos a quimioterapia neoadyuvante, obteniendo como resultado que la respuesta radiológica observada en la resonancia magnética a mitad del tratamiento con respecto a la respuesta patológica fue predictiva con una sensibilidad 77%, pero con una especificidad solo 53.3%, al igual que la respuesta radiológica completa en la resonancia magnética final con una especificidad del 97% , pero la sensibilidad solo llego al 32.2%; concluyendo que la resonancia magnética es útil en identificar a los pacientes que responden al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante.⁽⁵⁾

Esteban, H, et al en 2012, en su estudio tipo observacional, retrospectivo; cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de la Resonancia Magnética en la estimación de la respuesta a la quimio adyuvancia en cáncer de mama luminal subgrupos A(CMLA) y B(CMLB), para ello estudiaron a 141 pacientes entre el 2005 y el 2010 demostrando que la resonancia magnética es una herramienta eficaz para valorar la respuesta de la quimio adyuvancia del cáncer de mama luminal con un sensibilidad y especificidad global de 80% y 79% respectivamente; alcanza los mejores resultados cuando evalúa la respuesta a la quimio adyuvancia del subtipo Luminal A con una sensibilidad de 85%; mientras que en el subtipo Luminal B se observó un menor valor del 67%. La consecuencia de este hecho es una sobreactuación quirúrgica privando a la paciente de una cirugía conservadora, pero no varía el pronóstico desde el punto de vista oncológico.⁽⁶⁾

De los Santos, J; et al en 2013, en su estudio retrospectivo multicéntrico, con el objetivo de evaluar a la resonancia magnética como predictor de la respuesta patológica en pacientes tratados con quimio adyuvancia para

el cáncer de mama operable, para ello se estudiaron a 746 pacientes en 8 centros del National Cancer Institute, entre 2002 y 2011; obteniendo como resultado una precisión general de la resonancia magnética para predecir la respuesta patológica fue del 74%. La sensibilidad de las variables y precisión difirieron significativamente entre los subtipos de tumores, y el mayor valor predictivo negativo se observó en los subtipos triple negativo (60%) y HER2 positivo (62%). ⁽⁷⁾

Servet, C; et al en 2018, en su estudio de tipo transversal retrospectivo, y observacional que estudió a 63 pacientes con cáncer de mama con el objetivo de estudiar las respuestas tanto radiológicas y patológicas de pacientes con cáncer de mama con quimio adyuvancia, obteniendo como resultados para la respuesta radiológica fueron del 52,4%; 63,5% para respuesta patológica local y para la respuesta patológica axilar del 57,2%; concluyendo que la resonancia magnética es una herramienta útil para valorar quimio sensibilidad tumoral, orientando hacia el pronóstico; aunque no presenten una quimio sensibilidad similar, por las diferencias entre el tamaño tumoral y el inmunofenotipo. ⁽⁸⁾

Marinovich ML; et al en 2013, en su meta análisis donde se incluyeron 44 estudios que informaron datos de 2949 pacientes, obteniendo como resultado que la especificidad fue mayor cuando la resonancia magnética negativa se definió como un aumento del contraste menor o igual al tejido normal (0,83; IC del 95% = 0,64 a 0,93) frente a la no mejora (0,54; IC del 95% = 0,39 a 0,69; P = 0,02), con sensibilidad comparable (0,83, IC 95% = 0,69 a 0,91; vs 0,87, IC 95% = 0,80 a 0,92; P = .45). La resonancia magnética tuvo mayor precisión que la mamografía (p = 0,02); solo hubo pruebas débiles de que la resonancia magnética tuvo mayor precisión que el examen clínico (p = 0,10). No se encontraron diferencias en la resonancia magnética y la precisión del ultrasonido (p = 0,15). Llegando a la conclusión que la precisión de la resonancia magnética fue menor cuando la respuesta patológica se definió de manera más rigurosa y la especificidad fue menor cuando los valores negativos de la prueba fueron más estrictos. ⁽⁹⁾

Yan-Mi G, et al en 2017, en su metaanálisis, con el propósito de evaluar el papel de la resonancia magnética en la detección de la remisión completa patológica en pacientes con cáncer de mama tratados con quimio adyuvancia, para ello evaluaron 54 estudios publicados entre 1992 y 2016, incluyendo a 5272 pacientes, obteniendo como resultado, que la sensibilidad combinada de la resonancia magnética en todos los estudios fue de 0,64 (intervalo de confianza del 95%), y la especificidad combinada fue de 0,92 (IC del 95%). El índice Q * fue de 0,81. Las diferencias en la sensibilidad, especificidad agrupadas de los diferentes subgrupos no fueron estadísticamente significativas; concluyendo que la resonancia magnética tiene una alta especificidad y una especificidad no significativa para predecir la remisión completa patológica después de la quimioterapia neoadyuvante; es más precisa que la ecografía o la mamografía. ⁽¹⁰⁾

Cruz Ciria, S, et al en 2012, en su estudio de tipo retrospectivo, cuyo objetivo fue: evaluar la respuesta radiológica y patológica del cáncer de mama correlacionada con los diversos subtipos moleculares, incluyendo a 205 pacientes con neoplasia maligna de mama con quimio adyuvancia; encontrando que los subtipos HER2+ y Triple negativo revelaron mayor porcentaje de respuesta radiológica completa con un 62,1% y 45,2% respectivamente, mientras que la correlación radiológica patológica fue relevante en todos los subtipos, siendo más significativo en los Triple negativo y HER2+. Concluyendo que la resonancia magnética consigue ser un instrumento que brinda información del progreso del cáncer de mama sometidos a neoadyuvancia, según el subtipo inmunohistoquímico. ⁽¹¹⁾

3. Justificación:

El tratamiento de los pacientes con cáncer de mama varía de acuerdo con el estadio inicial de la enfermedad; de esta manera, se considera óptima al estudio por resonancia magnética para efectuar una estadificación más adecuada en valorar la enfermedad local y la enfermedad a distancia, así como la elección de la terapéutica adecuada, así como en la tipificación de factores pronósticos, para revelar recidiva local y en el rastreo de la respuesta al tratamiento.

Mostrada la utilidad de la resonancia magnética frente a otros métodos de estudio por imágenes por su alta resolución espacial, su capacidad para diferenciar cambios morfológicos, detectar la presencia de fibrosis, presencia de tumor residual y su alta capacidad para excluir diferentes niveles de respuesta en relación a su perfil molecular.

Permitirá la valoración del tumor residual tras la terapia neoadyuvante teniendo una gran importancia puesto que condiciona la estadificación adecuada y beneficiando al paciente debido a que esta brinda una mejor planificación quirúrgica.

4. Objetivos de la Investigación

4.1. Objetivo general

Demostrar la utilidad de la resonancia magnética para evaluar la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante del cáncer de mama en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta.

4.2. Objetivos específicos

Determinar la utilidad de la resonancia magnética para evaluar la respuesta positiva a la quimioterapia neoadyuvante del cáncer de mama teniendo como estándar de referencia el estudio anatómo-patológico.

Determinar la utilidad de la resonancia magnética para evaluar la respuesta negativa a la quimioterapia neoadyuvante del cáncer de mama, teniendo como estándar de referencia el estudio anatómo-patológico.

Determinar el valor diagnóstico de la resonancia magnética para evaluar la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante del cáncer de mama, teniendo como estándar de referencia el estudio anatómo-patológico.

5. Marco Teórico

Epidemiología de la neoplasia maligna de la mama

La neoplasia maligna de la mama se ha convertido en el tumor maligno más común en las mujeres de todo el mundo. Es importante conocer la incidencia y la mortalidad de la neoplasia maligna de la mama permitiendo planificar las medidas de salud para su detección temprana. Representa

el 25.1% de todos los cánceres, siendo más frecuente en mujeres entre los 45 a 65 años. La incidencia en los países desarrollados se ha incrementado, mientras que la mortalidad relativa es mayor en los países menos desarrollados. La educación de mujeres se sugiere en todos los países para la detección temprana y el tratamiento. Los planes para el control y la prevención de este cáncer deben ser una alta prioridad para los responsables de las políticas de salud. ⁽¹²⁾

En el Perú representa el 14.3%, siendo la segunda neoplasia maligna más frecuente después del cáncer de cérvix con 11.4% y de estómago con 7.4%. ⁽¹²⁾

Factores de riesgo ⁽¹³⁾

- Edad: se presentan en mujeres mayores de 45 años en un 75%.
- Sexo: predomina en mujeres; en varones representa el 1%.
- Raza: mujeres de raza blanca.
- Historia familiar: familiar de primer grado que ha sufrido la enfermedad.
- Enfermedades previas de la mama:
 - La adenosis esclerosante, fibroadenomas mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama
 - Lesiones precursoras como la hiperplasia ductal, la atipia plana y la papilomatosis múltiple.
- Factores genéticos: mutación del gen BRCA1 o BRCA2.
- Factores hormonales: terapia hormonal prolongada, menarquia precoz, menopausia tardía, primer embarazo tardío, nuliparidad
- Factores externos: consumo de alcohol, tabaco antes del primer hijo, exposición a radiación ionizante, estrógenos

Diagnóstico por Imágenes

Hay pocas áreas en las imágenes específicamente y en la medicina en general, con más controversia. Debido a los problemas emotivos que rodean el diagnóstico, la literatura científica sobre el cribado mamario y sus problemas llega rápidamente a la prensa y, a veces, se reproduce en términos no científicos, a menudo potencialmente inexactos. Este debate

es potencialmente interminable (y como tal, fuera del alcance de este sitio y sus objetivos).

En lo que se refiere al screening y al cáncer de mama, existe una confusión significativa entre la población general y muchos profesionales sobre el concepto de riesgo. Dependiendo de la fuente que use, aproximadamente el 10% de los cánceres de mama que se observan tienen antecedentes familiares positivos de cáncer de mama. Esto significa que el 90% o más de los casos serán mutaciones espontáneas sin antecedentes familiares. Las mujeres con antecedentes familiares positivos corren un riesgo excepcional; las mujeres sin antecedentes familiares están en riesgo debido a su género. ⁽¹⁴⁾

Mamografía

La mamografía es una técnica radiográfica dedicada para obtener imágenes de la mama. En términos generales, hay dos tipos de mamografía: de screening y diagnóstico. La mamografía difiere significativamente en muchos aspectos del resto de las imágenes de diagnóstico.

En términos generales, la mamografía de screening se realiza en mujeres asintomáticas para identificar la patología maligna de la mama en una etapa temprana, potencialmente curable.

La mamografía diagnóstica es realizada en un paciente sintomático, o para solucionar una anomalía encontrada en la mamografía de screening. El objetivo es utilizar imágenes para tipificar la patología y llegar a un diagnóstico. Esto es importante porque los diagnósticos tienen resultados y tasas de supervivencia. Por ejemplo, el diagnóstico de un quiste mamario simple tiene pocas implicaciones y no afecta la expectativa de vida del paciente. En contraste, un diagnóstico de cáncer de mama tiene implicaciones significativas para la paciente y su esperanza de vida. ⁽¹⁴⁾

Ultrasonido de mama

El ultrasonido mamario es el procedimiento más utilizado de la mamografía; es una modalidad importante en la imagen mamaria y la modalidad de imagen mamaria inicial habitual en los menores de 30 años en muchos países. Al evaluar la malignidad, es importante recordar que uno debe usar la característica más sospechosa de las tres modalidades (patología, ecografía y mamografía) para guiar el manejo.

La ecografía mamaria está dirigida a un problema clínico de sensibilidad razonable, pero de baja especificidad. Puede tener un lugar en la detección de mujeres con alto riesgo o con mamas mamográficamente densas.

Está indicada para evaluar pacientes jóvenes (generalmente menores de 30 años) o embarazadas que presenten síntomas; evaluar una lesión palpable con hallazgos mamográficos negativos o equívocos, ayuda a distinguir entre características benignas y malignas y evaluar los implantes mamarios para la rotura. ⁽¹⁵⁾

Resonancia Magnética de Mama

En los últimos años han aparecido múltiples técnicas, como la resonancia magnética (RM) con realce de contraste, la espectroscopia por resonancia magnética (MRS) y la medicina nuclear sestamibi con tecnecio-99m metoxiisonitrilo, que proporcionan información más allá de la imagen morfológica mediante la visualización de procesos biológicos como la neoangiogénesis tumoral, los metabolitos del tumor, un mayor número de mitocondrias celulares tumorales (sestamibi), y el metabolismo de las células tumorales (fluorodesoxiglucosa [FDG]). Estos métodos de imágenes a nivel molecular han sido aclamados como el próximo gran avance para la imagen mamaria. Estos avances de las técnicas de imagen pueden proporcionar detalles específicos del tumor que podrían llevar a la evaluación temprana de la respuesta al tratamiento, la individualización de las opciones de tratamiento y la detección incluso antes de que se desarrolle la enfermedad, como ahora se reconoce. ⁽¹⁵⁾

Resonancia magnética-difusión

Basada en el movimiento browniano molecular del agua bajo el campo magnético. Este movimiento puede ser transcelular, intracelular, extracelular o intracapilar, básicamente. Son secuencias EPI potenciadas en T2 con un factor b distinto para cada órgano a estudiar, recomendándose alrededor de $b = 700$ para mama.

Puede objetivarse mediante un valor cuantitativo en mm^2/s (el coeficiente de difusión aparente o ADC) creado por el equipo mediante un análisis de regresión a partir de los valores numéricos de señal de difusión, eliminando el efecto T2. Pueden crearse mapas con una intensidad de señal proporcional al grado de difusión del agua. Los valores elevados de ADC indicaran menor compactación celular y los bajos, mayor compactación. Por tanto, pueden relacionarse con la celularidad, así como las características intrínsecas de las estructuras a estudio. ⁽¹⁵⁾

Sus principales utilidades son:

- Detección. Pueden identificarse imágenes dentro del parénquima mamario (alteraciones en la difusión) que podrán ser analizadas posteriormente.
- Caracterización. En lesiones benignas o malignas; según donde se establezca el umbral variara la sensibilidad y especificidad de esta técnica.
- Seguimiento posquirúrgico, facilitando la detección de recidivas.
- Valoración del parénquima sano en diferentes condiciones (diabetes, lactancia, tratamiento hormonal sustitutivo, etc.).
- Pronóstico de la quimiosensibilidad (biomarcador).
- Seguimiento de la respuesta a la quimioterapia, apreciando cambios precoces (primer ciclo) antes que los cambios morfológicos (RECIST)

Resonancia magnética-espectroscopia

La espectroscopia es un método no invasivo para obtener información a nivel molecular, basándose en el valor de colina (Cho) (trimetilamina) y

sus metabolitos, componentes implicados en la síntesis de fosfolípidos de membrana.

La colina (Cho) es prácticamente indetectable en el tejido mamario normal, pero se encuentra presente en la neoplasia mamaria. Los valores elevados de colina indican elevada actividad y viabilidad. ⁽¹⁵⁾

Las principales aplicaciones son:

- Diferenciar entre lesiones benignas y malignas. La sensibilidad estudiada varía entre el 70 y el 100%, siendo más homogénea la especificidad, que oscila entre el 83 y el 88%
- Seguimiento en la respuesta a la quimioterapia. Pudiendo detectar descensos en el pico de colina antes que la reducción del volumen tumoral

Resonancia magnética-perfusión

Es la evaluación funcional de la vascularización del tejido mamario y la lesión a estudio. Se basa en la neovascularización existente en las lesiones malignas, que condiciona un aumento del flujo sanguíneo y del volumen de sangre, midiendo el componente intravascular.

Son secuencias GRE EPI T2* sensibles al descenso de señal T2* postcontraste. La limitación principal es la complejidad de la técnica, que requiere una alta resolución espacial y temporal para obtener imágenes de calidad interpretables, además de un postprocesado específico, por lo que no está muy difundida. Secuencias utilizadas en resonancia magnética mamaria y postprocesado. ⁽¹⁵⁾

Quimioterapia Neoadyuvante

Definida como la administración de tratamiento sistémico antes de la extirpación quirúrgica de un tumor de mama, la quimioterapia neoadyuvante se diseñó originalmente para usarse en enfermedad localmente avanzada con el fin de convertir tumores inoperables en tumores operables, se ha reconocido la importancia de la quimioterapia neoadyuvante para aumentar la tasa de terapia de conservación y la morbilidad asociada. Actualmente, es usada en el cáncer localmente

avanzado, el cáncer inflamatorio y la estadificación de tumores grandes para permitir la terapia conservadora de la mama. La indicación de quimioterapia neoadyuvante ahora se extiende a pacientes con ganglios negativos con perfiles tumorales desfavorables, en a quien se predice la terapia sistémica adyuvante. Hay varios beneficios para el uso de la quimioterapia neoadyuvante, ofrece una oportunidad única para la evaluación de la respuesta al tratamiento con una respuesta patológica completa que actúa como un marcador sustituto de la supervivencia y para una evaluación más rápida de la eficacia de los nuevos agentes terapéuticos y el cese temprano del tratamiento ineficaz. Además, brinda una oportunidad para la terapia individualizada y permite la recolección de muestras de tumores antes, durante y después del tratamiento para realizar una investigación traslacional. ⁽¹⁵⁾

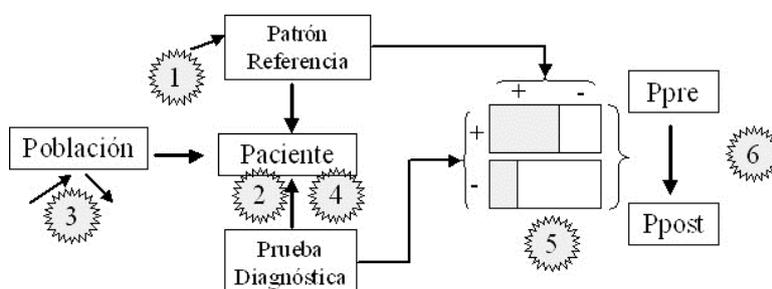
6. Hipótesis

La resonancia magnética es útil para evaluar la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante del cáncer de mama en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta.

7. Metodología

7.1. Diseño de estudio

Analítico, transversal, observacional, retrospectivo, con diseño de pruebas diagnósticas.



7.2. Población muestra y muestreo

Población: conformado por todos los pacientes con cáncer de mama sometidos a quimioterapia neoadyuvante en el Hospital de Alta

Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo entre junio de 2018 y julio de 2019, que este incluidos dentro de los criterios de selección:

Criterios de inclusión.

- Pacientes con diagnóstico histológico de cáncer, recientemente diagnosticado, con tumores primarios mayores de 2 centímetros, candidatos para recibir quimioterapia neoadyuvante.
- Pacientes que sean sometidas y completen quimioterapia de primera línea; con estudios de resonancia magnética basales, de intervalo a la mitad de la quimioterapia y al final del tratamiento con seguimiento clínico de al menos seis meses.

Criterios de exclusión.

- Pacientes con radioterapia previa
- Pacientes que no cuenten con estudio de resonancia magnética de mama iniciar y al finalizar el tratamiento.
- Pacientes que no completen esquema de quimioterapia
- Pacientes que muestren progresión de enfermedad

Muestra y muestreo

Se utilizará la fórmula para prueba diagnóstica, para determinar el tamaño muestral donde tendríamos:

a. Para la sensibilidad

$$N = \frac{Z\alpha^2 \cdot S(1 - S)}{I^2}$$

N: Tamaño de muestra.

$Z\alpha=1.645$ correspondiente al riesgo del 10%

$S= 0.80$ sensibilidad que existe en la población (en base al estudio de Cuesta, E y col) ⁽⁶⁾

I= 0.10 precisión con que se desea estimar la sensibilidad

Reemplazando los valores:

S: 0.80 sensibilidad de la prueba

$$N = \frac{1.645^2 \times (0.80)(1 - 0.80)}{0.10^2}$$

$$N = 44$$

b. Para la especificidad

$$N = \frac{Z\alpha^2 \cdot E(1 - E)}{I^2}$$

N: Tamaño de muestra.

Z α =1.645 correspondiente al riesgo del 10%

E= 0.79 especificidad que existe en la población (en base al estudio de Cuesta, E y col) ⁽⁶⁾

I= 0.10 precisión con que se desea estimar la sensibilidad

Reemplazando:

E: 0.79 especificidad de la prueba

$$N = \frac{1.645^2 \times (0.79)(1 - 0.79)}{0.10^2}$$

$$N = 45$$

Unidad de Análisis: cada uno de los pacientes con cáncer de mama sometidos a quimioterapia neoadyuvante en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta entre julio de 2018 y junio del 2019.

Unidad de Muestreo: cada uno de los pacientes con cáncer de mama sometidos a quimioterapia neoadyuvante en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta entre julio de 2018 y junio del 2019

7.3 Operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR
Respuesta radiológica	Cualitativa	Ordinal	Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST)
Respuesta anatomopatológica	Cualitativa	Ordinal	Criterios de Miller y Payne

Definiciones operacionales:

- Respuesta anatomopatológica:
Criterios de Miller y Payne: basado en el grado de pérdida de células tumorales durante el tratamiento. Para ello se considerará como respuesta negativa al tratamiento al Grado 1 (ausencia de respuesta); y como respuesta positiva al tratamiento a los Grado 2 (disminución <30%), Grado 3 (disminución 30-90%), Grado 4 (disminución >90%) y Grado 5 (ausencia de cáncer)
- Valoración radiológica de respuesta: basado en los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST), en base a la medida del tamaño tumoral (diámetro mayor). Para ello se considerará como respuesta negativa a la enfermedad estable (sin respuesta ni progresión), progresión de la enfermedad (incremento

>20% del tamaño inicial o aparición de nuevas lesiones); como respuesta positiva al tratamiento a la respuesta parcial (disminución de >30%), respuesta completa (desaparición de todas las lesiones).

7.4 Recolección de datos:

Participarán en el estudio aquellos pacientes con cáncer de mama sometidos a quimioterapia neoadyuvante en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta en el periodo de junio 2018 a julio 2019, y que estén incluidos dentro de los criterios de selección

Se empleará como método de recolección de datos la revisión de imágenes e informes radiológicos obtenidos en el servicio de Diagnóstico por Imágenes, así como la aplicación de formulario de recogida de datos donde se considera: tamaño de la lesión por resonancia magnética, resultados de anatomía patológica, respuesta de la quimioterapia neoadyuvante por resonancia magnética, respuesta local de la quimioterapia neoadyuvante por la escala de Miller-Payne.

7.5 Análisis de Datos:

Se utilizará para tal análisis de los datos, los programas Excel y EPIDAT v4.2.

Se determinará la sensibilidad, especificidad, intervalos de confianza, valores predictivos positivo y negativo, con el propósito de verificar la seguridad de la prueba (resonancia magnética de mama).

Se utilizarán tablas de contingencia con el fin de determinar si existe relación entre las variables cualitativas (respuesta radiológica y respuesta patológica), además de la prueba de χ^2 ; se considerará como resultado significativo un valor de $p < 0,05$

7.6 Aspectos éticos:

Este estudio se efectuará con la autorización del comité de Investigación y Ética del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta y de la Universidad Privada Antenor Orrego, escuela de Postgrado, al ser este un estudio observacional que obtiene datos de informes obtenidos en el servicio de Diagnóstico por Imágenes, así como la aplicación de

formulario de recogida de datos; teniendo en cuenta la declaración de Helsinki II y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA).

8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. World Cancer Research Found.com, Breast cancer statistics. [sede Web]. Londres: WCRF International; 2018- [actualizada el 3 de enero de 2018; acceso 01 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/breast-cancer-statistics>
2. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Datos epidemiológicos. [sede Web]. Lima: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; 2017- [actualizada el 9 de agosto de 2017; acceso 01 de julio de 2019]. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/>
3. IREN Norte. Registro Hospitalario Del Cáncer [Internet]. Trujillo; 2018 p. 11. (Informe Del Registro Hospitalario De Cáncer). Report No.: 2018. Disponible en: <https://www.irennorte.gob.pe%2Fpdf%2Fepidemiologia%2FINFORME-RHC-IREN-NORTE-2007-2017.pdf>
4. Raza S, Birdwell RL. Especialidades en imagen: RM de mama. Madrid: Marbán; 2012. 3-9 p.
5. Dave RV, Millican-Slater R, Dodwell D, Horgan K, Sharma N. Neoadjuvant chemotherapy with MRI monitoring for breast cancer: Neoadjuvant chemotherapy with MRI monitoring for breast cancer. Br J Surg. agosto de 2017;104(9):1177-87.
6. Esteban Cuesta H. Validez de la Resonancia Magnética en la predicción de la quimiosensibilidad del cáncer de mama subtipo molecular Luminal: Subgrupos A y B. 2012.
7. De Los Santos JF, Cantor A, Amos KD, Forero A, Golshan M, Horton JK, et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of pathologic response in patients treated with neoadjuvant systemic treatment for operable

breast cancer: Translational Breast Cancer Research Consortium trial 017. *Cancer*. 15 de mayo de 2013;119(10):1776-83.

8. Servet Pérez de Lema CM, Guzmán Aroca F, Polo García LA, Sánchez Henarejos P, Rodríguez Hernández JR, Nieto Díaz A. Resonancia magnética en el cáncer de mama tratado con neoadyuvancia: correlación radiopatológica de la respuesta. *Revista de Senología y Patología Mamaria*. octubre de 2018;31(4):141-51.
9. Marinovich ML, Houssami N, Macaskill P, Sardanelli F, Irwig L, Mamounas EP, et al. Meta-Analysis of Magnetic Resonance Imaging in Detecting Residual Breast Cancer After Neoadjuvant Therapy. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 6 de marzo de 2013;105(5):321-33.
10. Gu Y-L, Pan S-M, Ren J, Yang Z-X, Jiang G-Q. Role of Magnetic Resonance Imaging in Detection of Pathologic Complete Remission in Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy: A Meta-analysis. *Clinical Breast Cancer*. julio de 2017;17(4):245-55.
11. Cruz Ciria S, Jiménez Aragón F, García Mur C, Esteban Cuesta H, Gros Bañeres B. Resonancia magnética en el cáncer de mama tratado con neoadyuvancia: correlación radiopatológica de la respuesta y supervivencia libre de enfermedad en función del subtipo molecular. *Radiología*. 2014;56(6):524-532
12. Situación Epidemiológica Del Cáncer De Acuerdo A La Vigilancia Epidemiológica. *BOLETÍN EPIDEMIOLÓGICO DEL PERÚ*. Agosto De 2018; 27:703-6.
13. Bernal Lafuente C. Resonancia magnética con secuencia potenciada en difusión aplicada al cáncer de mama: camino de un futuro más predictivo y menos invasivo [Internet]. 2015 [citado 16 septiembre 2018]. Disponible en : <https://zaguan.unizar.es/record/31604/files/TESIS-2015-051.pdf>

14. Pallardó Calatayud Y, Revert Ventura AJ, Cervera Deval J. Imagen en oncología. Madrid: Médica Panamericana; 2010. 35-45 p.
15. Ysamat Marfá R, Azpeitita Armán J, Sociedad Española de Radiología Médica. La imagen funcional en oncología. Barcelona: SERAM; 2012. 108-115 p.

9. Cronograma

Nº	Actividades	Persona responsable	Tiempo													
			Periodo 2018-2019													
			J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J		
1	Preparación y realización del proyecto	INVESTIGADOR ASESORA	X	X												
2	Presentación y aceptación del proyecto	INVESTIGADOR			X											
3	Recojo de datos	INVESTIGADOR				X	X	X	X	X	X					
4	Procesado y análisis de datos	INVESTIGADOR ESTADISTICO											X	X		
5	Elaboración del informe final	INVESTIGADOR ASESORA														X

10. Presupuesto

	Descripción	Cantidad	Precio Unitario (S/.)	Precio Total (S/.)
Bienes				
	Papel fotocopia A4	0,5 millar	0.024	12.00
	Útiles de escritorio	10	2.00	20.00
	CD-R grabable	1 caja	23.20	23.20
	Archivador	5	5.00	25.00

	Perforadora de papel	1	11.00	11.00
	Grapas	2 cajas	2.40	4.80
Servicios				
	Movilidad local	200	2.00	400.00
	Empastados	10	12	120.00
	Fotocopias	200	0.10	20.00
	Impresiones	200	0.30	60.00
			TOTAL	696.00

FINANCIACIÓN:

Este estudio será costeadado por el autor en su totalidad

ANEXOS

Formulario de recogida de datos

CASO Nº	NÚMERO DE HISTORIA:			
FECHA DE NACIMIENTO:				
FECHA PRIMERA RM:				
ÚNICO (0)	MULTIFOCAL (1)	MULTICÉNTRICO (2)	BILATERAL (3)	
TAMAÑO EN RM:				
ANATOMÍA PATOLÓGICA DUCTAL 1 LOBULILLAR 2 OTROS 3				
GRADO NUCLEAR 1	2	3		
RECEPTORES ESTROGÉNICOS	NEGATIVO O+ 1	++2	+++3	
RECEPTORES PROGESTERONA	NEGATIVO O+1	++2	+++3	
HER2	NEGATIVO O	POSITIVO 1		
KI67	VALOR	KI67 1 <14	2 ≥ 14	
RESPUESTA RM				
NO RESPUESTA 0	PARCIAL MENOR 1	PARCIAL MAYOR 2	COMPLETA 3	
RESPUESTA MORFOLÓGICA				
REDUCCIÓN CONCÉNTRICA 1	FRAGMENTACIÓN 2		NO RESPUESTA 3	
	COMPLETA 4			
RESPUESTA LOCAL MILLER PAYNE 1 2 3 4 5				
REGIONAL	1A	2B	3C	4D